

**Prostaglandin derivatives for the treatment of glaucoma or ocular hypertension.**

**Publication number:** JP3501025T

**Publication date:** 1991-03-07

**Inventor:**

**Applicant:**

**Classification:**














**- international:** A61K31/557; A61K31/5575; A61P27/00; A61K31/557; A61P27/00; (IPC1-7): A61K31/557

**- european:** A61K31/557; A61K31/5575

**Application number:** JP19890509228 19890908

**Priority number(s):** SE19880003110 19880906; SE19880003855 19881028

**Also published as:**

 EP0364417 (A1)  
 WO9002553 (A1)  
 JP8109132 (A)  
 JP10081624 (A)  
 HU211593 (A9)  
 DK112190 (A)  
 EP0364417 (B9)  
 EP0364417 (B2)  
 EP0364417 (B1)  
 FI92690C (C)  
 FI92690B (B)  
 ES2213504T (T1)  
 ES2193901T (T1)

less <<

**Report a data error here**

Abstract not available for JP3501025T

Abstract of corresponding document: EP0364417

The invention relates to ophthalmological compositions for topical treatment of glaucoma or ocular hypertension comprising an effective intraocular pressure reducing amount of a prostaglandin derivative of PGA, PGB, PGD, PGE or PGF, in which the omega chain contains a ring structure, in an ophthalmologically compatible carrier. The invention further relates to the preparation of said compositions and their use for treatment of glaucoma or ocular hypertension.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平3-501025

⑬ 公表 平成3年(1991)3月7日

⑭ Int.Cl.

A 61 K 31/557

識別記号

ABL  
ABV

庁内整理番号

7252-4C

審査請求 未請求  
予備審査請求 未請求

部門(区分) 3(2)

(全 11 頁)

⑯ 発明の名称 線内障または眼圧亢進の治療のためのプロスタグランジン誘導体

⑰ 特 願 平1-503228

⑱ 出 願 平1(1989)9月6日

⑲ 国際文提出日 平2(1990)5月2日

⑳ 国際出願 PCT/SE89/00475

㉑ 国際公開番号 WO90/02553

㉒ 国際公開日 平2(1990)3月22日

優先権主張

⑳ 1988年9月6日 ㉑ スウェーデン(SE) ㉒ 8803110-9

㉓ 1988年10月28日 ㉔ スウェーデン(SE) ㉕ 8803855-9

⑳ 発 明 者

シエルン・ヤンツ、ヨハン・ド  
ウツヘルツグエー

スウェーデン国エス-752 38 ウプサラ、グイッラグエイメン  
1ペー

㉑ 発 明 者

レスル、パーラム

スウェーデン国エス-754 49 ウプサラ、グイートコルスガタ  
ン112

㉒ 出 願 人

ファーマシア・アクチエボラー  
グ

スウェーデン国エス-751 82 ウプサラ (番地なし)

㉓ 代 理 人

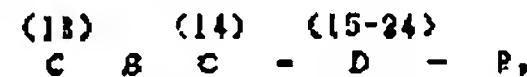
弁理士 高木 千尋 外2名

㉔ 指 定 国

AU, DK, FI, JP, NO, US

#### 説 明 書

1) オメガ鎖は下記式:



(式中、Cは炭素原子(数はカッコ内に表す)であり、

Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1-10個の鎖であるが、場合によりヘ  
テロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭  
素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素  
原子1-5個の低級アルキル基、カルボニル基、また  
はヒドロキシル基であり、

Pはフェニル基のような置換基であり、炭置換であ  
るか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、  
トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>置換アシルアミノ基、  
ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択  
される置換基の少なくとも一つを有するもの;または、  
炭素原子5-6個を有する芳香族ヘテロ環系、例えばチ  
アゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオペンおよ  
びオキサゾール;または環内に炭素原子3-7個を有  
するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、  
場合により炭素原子1-5個の低級アルキル基で置換  
されているものである)

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGC、  
PGEまたはPGFの、置換基があり生理学的に調整され  
る誘導体の、線内障または眼圧亢進の治療のための原料

用組成物の調製のための使用。

2) 式中、Dが炭素原子2-8個を有する鎖である請求  
項1記載の使用。

3) 式中、Dが炭素原子2-5個を有する鎖である請求  
項1記載の使用。

4) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎖である請求項1  
記載の使用。

5) 式中、Bが単結合または二重結合であり、C<sub>1</sub>上の  
置換基がカルボニル基または(P)-OHまたは(S)-OHであ  
る請求項1-4のいずれか1項に記載の使用。

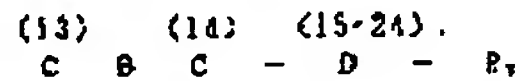
6) 式中、Pがフェニル基ただし炭置換であるかまたは  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオ  
ロメチル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>置換アシルアミノ基、ニトロ基、  
ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基  
の少なくとも一つを有するものである請求項1-5の  
いずれか1項に記載の使用。

7) プロスタグランジン誘導体が17-フェニル-18,19,  
20-トリノル環系である請求項6記載の使用。

8) プロスタグランジン誘導体が15-デヒドロ-17-フ  
エニル-18,19,20-トリノル環系または13,14-ジ  
ヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル環系であ  
る請求項7記載の使用。

9) プロスタグランジン誘導体がPGA、PGEまたはPGFの  
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノ  
ル環系である請求項8記載の使用。

- 10) プロスタグランジンがPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項8記載の使用。
- 11) プロスタグランジン誘導体がアルキルエステルである請求項1~10のいずれか1項に記載の使用。
- 12) オノダ鎖が下記式:



(式中、Cは炭素原子(数はカソコ内に表示)であり、

Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

R<sub>1</sub>はフェニル基のような置換基であり、未置換であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、炭素原子5~8個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、オオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン。ただし、場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換

されているものである)

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGD、PGEまたはPGFの、脂溶性性があり生理学的に貯蓄される誘導体の、眼圧低下効果と眼の表面を接触させることからなる、対象の眼の結膜または眼窩内を治療する方法。

13) 式中、Dが炭素原子2~8個を有する鎖である請求項12記載の方法。

14) 式中、Dが炭素原子2~5個を有する鎖である請求項12記載の方法。

15) 式中、Dが炭素原子3個を有する鎖である請求項12記載の方法。

16) 式中、Bが単結合または二重結合であり、C<sub>1</sub>上の置換基がカルボニル基または(R)-OHまたは(S)-OHである請求項12~15のいずれか1項に記載の方法。

17) 式中、R<sub>1</sub>がフェニル基、ただし未置換であるかまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子またはフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するものである請求項12~16のいずれか1項に記載の方法。

18) プロスタグランジン誘導体が17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項17記載の方法。

19) プロスタグランジン誘導体が15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体または13,14-ジ

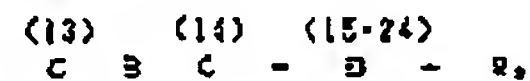
ヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項18記載の方法。

20) プロスタグランジン誘導体がPGA、PGEまたはPGFの15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル類縁体である請求項19記載の方法。

21) プロスタグランジンがPGA、PGEまたはPGFの13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル誘導体である請求項20記載の方法。

22) プロスタグランジン誘導体がアルキルエステルである請求項12~21のいずれか1項に記載の方法。

23) オノダ鎖が下記式:



(式中、Cは炭素原子(数はカソコ内に表示)であり、

Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子O、SまたはNで中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、

R<sub>2</sub>はフェニル基のような置換基であり、未置換であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、

炭素原子5~8個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、オオベンおよびオキサゾール；または環内に炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン。ただし、場合により炭素原子1~5個の低級アルキル基で置換されているものである)

の構造を有する、プロスタグランジンPGA、PGB、PGD、PGEまたはPGFの、治療活性があり生理学的に貯蓄される誘導体の、眼圧低下効果を眼科用に適する製剤中に含有する結膜内または眼窩内での眼の治療のための眼科用組成物。

## 明 細 書

脳内障または脳圧亢進の治療のための  
プロスタグランジン誘導体

本発明は、頭痛を有するようにならざるが、脳が変性されたことを特徴とするPGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>およびPGF<sub>2β</sub>のプロスタグランジン誘導体の脳内障または脳圧亢進の治療のための、使用に関する。また本発明はこれらのプロスタグランジン誘導体の有効量を含有する製剤組成物およびこれらの組成物の製造に関する。

脳内障は、脳内出血、視神経腫、髄膜炎および脳に悪影響を及ぼすという特徴を有する脳の疾患である。異常に高い脳圧が脳に悪影響を及ぼすことは一般的に知られており、脳内障患者においてはこれはおそらく病態の進行性変化の重要な因子であることが明らかに示されている。しかしながら、脳脊髄液内障の病理生理学的機構は未だ知られていない。もし脳内障の治療が成功しないと早晩失明するが、その段階に至る過程は遅く、視力の低下の過程を伴う。

脳圧、即ちIOPは下記式：

$$IOP = P_c + F \times R \quad (1)$$

(式中、P<sub>c</sub>は眼球上静脈圧で一般的に約0 mmHgとされており、Fは房水の流量を示しており、Rは小結膜および虹彩組織を通過してシユレム管へ房水が流出する際の抵抗である)

り行うことができる。薬物療法においては、流量(F)または抵抗(R)の低下を目的としており、これにより、前記の式(1)に従って、IOPが低下する。あるいは、ブドウ糖膜組織の流量を増大させることにより、式(2)に従って、圧力を低下させる。コリン作用剤のアダニスト、例えばピロカルピンは、主にシユレム管からの流出量を増加させることにより眼圧を低下させる。

近年IOP低下物質としてますます注目されているプロスタグランジンはブドウ糖膜組織の流出量を増大させる作用を有している(Crawford等、1987年; Nilsson等、1987年)。しかしながらこれらは房水の形成またはシユレム管からの房水の流出量に対する作用を有していないとされている(Crawford等、1987年)。

プロスタグランジンおよびその誘導体の使用は、例えば、米国特許4500353号、欧州特許87103714.9号に記載されており、また、Bito LZ等(1983年)、Carras CB等(1981年、1987年a、1987年b、1988年)、Gifford G(1985年)、Kaufohn PL(1986年)、Kersetter JS等(1988年)、Lee J-F等(1988年)、およびWillersen J等(1989年)により報告されている。

前記したプロスタグランジンおよび誘導体のいくつかの、脳内障または脳圧亢進治療剤としての実用上の有効性に関して、それらが虹彩の表面刺激および血管拡張を誘発する性質を有する点が、その制限因子となっている。さらに、プロスタグランジンは虹彩の知覚神経に對

に侵襲作用を有すると思われる。シユレム管を通過するほか、さらに房水は虹彩組織を通過して虹彩と角膜へ入り、最終的に虹彩を通過して眼を離れる場合もある。このブドウ糖膜組織は例えばBjellにより報告されている(1975)。この場合の圧力勾配は前に述べた場合のシユレム管と虹彩組織の内腔にかかる勾配と比較して取るに足りないものである。ブドウ糖膜組織の沈着の促進段階は虹彩から虹彩と角膜への流動であると考えられている。

より完全には式は以下の通りである。

$$IOP = P_c + (F_c - F_o) \times R \quad (2)$$

(式中、F<sub>c</sub>およびRは前記したとおりであり、F<sub>c</sub>は房水の全流量そしてF<sub>o</sub>はブドウ糖膜組織を流る部分である)。

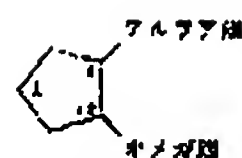
ヒトのIOPは正常では12~22 mmHgの範囲である。より高い値、例えば22 mmHgを超えた場合、眼が冒される危険がある。脳内障の1つの形態である脳脊髄液内障においては、虹彩組織に異常であるとみなされる本眼ではない眼圧において障害が起こる場合がある。その原因はこれらの患者個人の眼が圧力に対して特に脆弱であるためと考えられる。逆の場合も知られており、患者によっては、虹彩や虹彩組織に何ら顕著な障害もないのに異常に高い眼圧を呈する場合もある。このような状態は通常眼圧亢進と呼ばれている。

脳内障の治療は薬物、レーザーまたは外科的処置によ

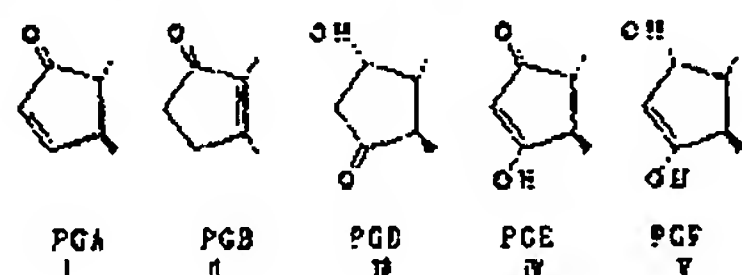
しても効果作用を有すると思われる。即ち、プロスタグランジンの投与量が極めて少量である場合でも、即ち、投与量が最大の圧力低下を達成するのに望ましい用量より低い場合でも、眼における局所的な副作用が起る。例えば、この理由のために最大の眼圧低下を及ぼす量でPGF<sub>2α</sub>、1-イソプロピルエステルを使用することは臨床的に不可能であることがわかっている。天然のオーコイドであるプロスタグランジンは薬理学的に極めて強力であり、虹彩組織および血管の平滑筋の両方に作用する。眼にPGF<sub>2α</sub>、およびそのエステルを投与することにより起る作用には、降圧作用の外に刺激作用および充血作用(虹彩増大)も含まれるため、現在臨床試験で実際に用いられる用量は極めて少量とせざるを得ない。PGF<sub>2α</sub>またはそのニステルを過剰した場合に生じる刺激は、虹彩のむくみや異物感であり、これには通常保護剤が伴う。

今回、我々は、脳内障または脳圧亢進の治療のために、頭痛を有するようにならざるが、脳が変性したプロスタグランジンA、B、D、EおよびFの特定の誘導体を使用することにより、上記の問題点が解決されることを発見した。

プロスタグランジン誘導体は一般的製造として下記式で示される。



上記式中は $C_1 \sim C_5$ ：置換基を示し、そして環と側鎖との結合は置換基の位置を示す。PGA、PGB、PGD、PGEおよびPGFにおいては、Aはそれぞれ下記式1



を有する。

本発明はオメガ鎖に特徴を有する誘導体を使用することと基本にするが、さらにアルファ鎖の置換基の置換が可能である。アルファ鎖は典型的には天然のアルファ鎖であり、これをニステル化して下記式：



(式中、 $R_1$ はアルキル基、好ましくは1~10個、特に好ましくは1~6個の炭素原子を有するもの、例えばノル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチルまたはベンジルである)

る置換基の少なくとも1つを有するもの：または、環原子5~6個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピリジン、チオペンおよびオキサゾール：または環内には炭素原子3~7個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子1~5個の炭基アルキル基で置換されているものである)

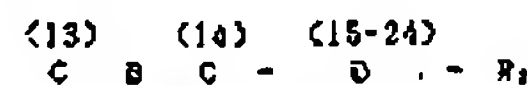
の構造により置換される。

例示を行なった誘導体のいくつかの例を以下に示す(構造に換りて置換)。

- (1) 16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (2) 17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (3) 15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (4) 16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (5) 17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGE<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (6) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (7) 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル

を有する誘導体にするかまたは環内環外としての最終物質に特異的特徴を有する誘導体とする。この誘導体は置換されているか、または1つ以上の二重結合、アレンまたは三重結合を有する不飽和の $C_1 \sim C_5$ 鎖であり、そして鎖は、場合によりヘテロ原子を有するアルキル基、置換基または芳香族基のような置換基1つ以上を含んでいてよい。

オメガ鎖は下記式：



(式中、Cは炭素原子(炭素はカフコ内に置換)であり、

Bは二重結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個、好ましくは2~8個、より好ましくは2~5個、特に好ましくは3個の炭素であるが、場合によりヘテロ原子(O、SまたはN)好ましくは2個以下で置換されていてよく、炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~3個の炭基アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、ここでC<sub>1</sub>上の置換基は好ましくはカルボニル基または(R)-OHまたは(S)-OHであり；各D鎖はヒドロキシル基好ましくは3個以下またはカルボニル基3個以下を有し、

R<sub>2</sub>はフェニル基のような置換基であり、置換基であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される

- (8) 16-(4-(メトキシ)-フェニル)-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (9) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (10) 18-フェニル-19,20-ジノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル
- (20) 10-フェニル-20-ノール-PGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル

例示最も好ましい誘導体は、プロスタグランジンのオメガ鎖が18,19,20-トリノール型、特に17-フェニル型誘導体、例えば15-(R)-、15-デヒドロおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール型を有するものである。このような誘導体は表1に示す式の(3)、(6)、(7)および(9)により置換される。

従って、上記式において、現在最も好ましい構造は、プロスタグランジンがPGA、PGD、PGEまたはPGF、特にPGA、PGD、PGEおよびPGF<sub>2</sub>の誘導体であり、Bが二重結合または三重結合であり、Dが炭素原子2~5個、特に3個を有する炭素鎖であり、C<sub>1</sub>がカルボニルまたは(5)-OH置換基を有し、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>が炭基アルキル置換基または好ましくはHを有し、R<sub>2</sub>は場合によりアルキルおよびアルコキシ基から選択される置換基を有するフェニル基である場合に得られる。

なお本発明は、環内環外または環外置換の誘導体のためのPGA、PGB、PGD、PGEおよびPGFの特定の誘導体の使用に



認する。前に記載したこれらの誘導体のうち、いくつかのものは刺激性を有するかまたは他の点で適さないことが判明し、さらに特定の症例に対しては副作用のために使用できないことが判ったためこれらを除外し、前記したプロスタグランジン誘導体の誘導体は刺激性を有して生理学的に許容される誘導体に限定することにした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステルは刺激性を有するが、メトキシ基でフェニル環を置換して治療上より有効な化合物である式(8)とすることにより刺激性を減くことができる。

膜内阻または膜内充塞の治療法は膜圧を低下させ、低下した状態を維持するために、前述したように、膜圧低下有効量の組成物を膜と接触させることからなる。組成物は前記活性物質、即ち、治療活性を有し生理学的に許容される誘導体を、適用1回あたり、0.1~30mg、特に1~10mgを含む。治療は約30μdに相当する組成物1回を患者の膜に1回あたり約1~2回投与するのが有利である。この手順は人間および動物の両方に対して適用することができる。

さらに本発明は膜内阻または膜内充塞の治療のための原料組成物の調製のための、膜内阻治療法があり生理学的に許容されるプロスタグランジン誘導体の使用に関する。プロスタグランジン誘導体はそれ自身知られた賦作用に誘導するビヒクルと混合する。本発明の組成物を調

製する。前に記載したこれらの誘導体のうち、いくつかのものは刺激性を有するかまたは他の点で適さないことが判明し、さらに特定の症例に対しては副作用のために使用できないことが判ったためこれらを除外し、前記したプロスタグランジン誘導体の誘導体は刺激性を有して生理学的に許容される誘導体に限定することにした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステルは刺激性を有するが、メトキシ基でフェニル環を置換して治療上より有効な化合物である式(8)とすることにより刺激性を減くことができる。

膜内阻または膜内充塞の治療法は膜圧を低下させ、低下した状態を維持するために、前述したように、膜圧低下有効量の組成物を膜と接触させることからなる。組成物は前記活性物質、即ち、治療活性を有し生理学的に許容される誘導体を、適用1回あたり、0.1~30mg、特に1~10mgを含む。治療は約30μdに相当する組成物1回を患者の膜に1回あたり約1~2回投与するのが有利である。この手順は人間および動物の両方に対して適用することができる。

#### 実施例 2

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル(2)の調製

反応試料を50mgの乾燥フラスコに、17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>、(Cayman Chemical) 20mg

#### 特表平3-501025(6)

製するのに対してよいビヒクルとしては本発明、例えば全量食塩水、酸性母液または水である。さらにビヒクルは賦作用に誘導する賦作用、例えば酸化ベンゾコニウム、昇圧活性剤、例えばポリソルベート80を含むとよく、リボソームまたは重合体、例えばメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびヒアルロン酸も、粘度を増大するために使用してよい。さらにまた、薬物投与時には可溶性または不溶性の薬剤インサートも使用してよい。

本発明はまた、前記したプロスタグランジン誘導体の膜内阻下有効量および賦作用に誘導するビヒクルを含むする。膜内阻または膜内充塞の局所治療のための低用量組成物に關し、この場合有効量は組成物約10~50μ中約0.1~30μの薬物投与量を含むする。

本試験において実施した試験では、薬物の効力に応じて30mg~300mg/0.5gの範囲の黄の活性化合物を、可溶性剤として0.5%ポリソルベート80を含むする試験液に溶解した。

本発明を以下の実施例により説明するがこれに限定されるものではない。

#### プロスタグランジン誘導体の合成

##### 実施例 1

16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル(1)の調製

反応試料を50mgの乾燥フラスコに16-フェニル

(0.05ミリモル)、アセトン8ml、DBU 30.2mg(0.25ミリモル)およびヨウ化イソプロピル42.5mg(0.25ミリモル)を入れた。溶液を24時間室温で攪拌し、溶液を真空下に蒸発し、残留物を酢酸エチル30mlで希釈し、2回5%炭酸水素ナトリウム10mgおよび3%クエン酸10mgで洗浄した。溶液を真空下に除去し、粗生成物を、母液剤として酢酸エチル：アセトン(2:1)を用いたシリカゲル60上のクロマトグラフィに付した。無色化合物(2)を抽出物として得た(収率65%)。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H)	4.9 (1H d)
3.0 (1H s)	5.4-5.6 (4H s)
4.1 (1H t)	7.1-7.3 (5H s)
4.2 (1H t)	

##### 実施例 3

15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル(3)の調製

100 20.0mg(0.092ミリモル)をジオキサン8ml中の17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>、-イソプロピルエステル(2)10mg(0.023ミリモル)の溶液中に溶解した。反応混合物は徐々に黄色に変わり、反応混合物を24時間室温で攪拌した。形成した沈殿を濾過し、酢酸エチル10mlで洗浄し、溶液を酢酸エチル10mlで希釈し、水2×10ml、NaOH 1K 2×10mgおよび食塩水20mgで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶液を真空下に

特許平3-501025 (6)

抽出し、残留物を溶解剤として酢酸エチル：エーテル（1：1）を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。蒸留化合物(2)を無色油状物として得た（収率76%）。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H s)
4.0 (1H s)	6.2 (1H s)
4.2 (1H s)	6.7 (1H s)
5.0 (1H s)	7.15-7.35 (5H m)

実施例 4

16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(4)の調製

10-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>- (Cayman Chemicals) 20mg (0.051ミリモル)を用いて実施例2と同様の方法で行なった。蒸留化合物(4)は油状物質であった（収率53.3%）。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H s)
3.9 (3H s)	5.7 (2H s)
4.2 (1H s)	6.0 (3H s)
4.5 (1H s)	7.3 (2H s)
5.0 (1H s)	

実施例 5

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(5)の調製

2-オキソ-5-フェニル-1-トランス-ペンタニル-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ (3,3,0) オクタン(13)の調製

アルコール(11)18g (0.05モル)、DCC 32g (0.15モル)、DMSO (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>より新しく蒸留) 29.1g (0.5モル) およびDMF 30mlを室温下200ml程度のフラスコに入れた。オルトリン酸を1回に加え、発熱反応を起こした。反応混合物を2時間室温で機械的に攪拌し、得られた沈澱を濾過し、DMFで洗浄した。残渣(12)を直接用いてEnoの縮合反応を行なった。

室温下DMF 100ml中のH<sub>2</sub>O (80%, n-ペンタンで洗浄して乾燥したもの) 1.2g (0.04モル)の懸濁液に、DMF 30ml中のグリタール-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネート12.3g (0.048)を液下して添加した。混合物を室温で1時間機械的に攪拌し、次に-50℃に冷却し、粗製のアルデヒド(12)の溶液を滴下して添加した。0℃15分間、そして室温1時間の後、反応混合物を水溶液で中和し、溶液を真空下に除去し、残留物を酢酸エチル100mlを添加し、水50mlおよび食塩水50mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶液を真空下に除去し、得られた白沈を濾過し、冷エーテルで洗浄した。蒸留化合物(13)は結晶として得られた。融点134.5-135.5 (収率53%)。

7.2 1-(S)-2-オキソ-3-オキソ-6-(R)-(3-(R,5)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル)を用いて実施例2と同様の方法で行った。粗生成物は、溶解剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。蒸留化合物(5)は油状の物質であった（収率38.9%）。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.3 (2H s)
3.9-4.1 (2H s)	5.6 (2H s)
4.9 (1H s)	7.2 (5H s)

実施例 6

13,14-ジヒドロ-17-フェニルPGF<sub>2</sub>-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(6)の調製

13,14-ジヒドロ-17-フェニルPGF<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル)を用いて実施例2の方法と同様に行った。粗生成物を、溶解剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーに付した。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.4 (2H s)
4.35 (1H s)	7.3 (5H s)
5.0 (1H s)	

実施例 7

15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>-イソプロピルエステル(7) (例1)の調製

7.1 1-(S)-2-オキソ-3-オキソ-6-(R)-(3

ペンタニル)-7-(R)-(4-フェニルベンゾイルオキシ)-シス-ビシクロ (3,3,0) オクタン (14) の調製

メタノール50ml中のニロン (12) 10g (0.021モル) および酸化セリウム7水和物3.1g (0.008モル) およびCu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20mgを磁気攪拌子付き200ml容分瓶フラスコに入れ、室温下-78℃に冷却した。ナトリウムボロハイドライドを少しづつ加え、30分後反応混合物に水和NE<sub>2</sub>CEを加えてクニンゲンシ、酢酸エチル2×50mlで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮して無色油状物とした（収率98%）。

7.3 1-(S)-2-オキソ-3-オキソ-6-(R)-(3-(R,5)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-ペンタニル)-7-(R)-ヒドロキシ-シス-ビシクロ (3,3,0) オクタン (15) の調製

加水メタノール100ml中のケタノール (14) 9.8g (0.02モル)の溶液に、炭酸カリウム1.7g (0.012モル)を添加した。混合物を3時間室温で磁気攪拌子で攪拌した。混合物を1N塩酸40mlで中和し、酢酸エチル2×50mlで抽出した。次に抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を、溶解剤として酢酸エチル：アセトンを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。蒸留化合物(15)は油状の物質として得られた（収率85%）。

7.4 1-(S)-2-オキソ-3-ヒドロキシ-6-(R)-(3-(R,5)-ヒドロキシ-4-フェニル-1-トランス-



ペンチニル)-7-(2)-ヒドロキシ-シス-ビシクロ  
(3,3,0)オクタン(16)の調製

塩化亜鉛で濃縮し、-78℃に冷却した無水THF 60ml  
中のテクトン(15) 3g(0.011モル)の溶液に、トルエン  
中DIBAL-H 4.5g(0.0315モル)を逐次して添加した。2  
時間後、メタノール75mlを添加して反応混合物をクエン  
チングした。混合物を濾過し、濾液を真空中に濃縮し、  
残渣物を、溶媒として酢酸エチル：アセトン(1:1)  
を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。  
無色化合物(16)を単結晶物質として得た(収率78%)。  
7.3 15-(P,S)-17-フェニル-18,19,20-トリノル  
PGF<sub>2</sub>, (17)の調製

DMSO中ナトリウムメチルスルファニルナイド(無水ナ  
トリウムとDMSOより新しく調製) 2.5g(25ミリモル)を  
DMSO 12ml中の4-カルボキシベンゾトリフェニルホス  
ホニウムプロミド5.6g(12.6ミリモル)の溶液に逐次し  
て添加した。得られたイリドの無色溶液をDMSO 18ml中  
のヘミアセチル(16) 1.2g(4.2ミリモル)の溶液に逐  
次して添加し、混合物を1時間濃縮した。反応混合物を  
水10mlおよび水10mlを用いて希釈し、酢酸エチル2×50  
mlで抽出した後、水層を濃縮し、1M塩酸で酸性化し、  
酢酸エチルで抽出し、次に有機層を乾燥して濃縮した。  
得られた抽出液は無色の物質であった。無色化合物  
(17)の純度は、溶媒として酢酸エチル：アセトン(1:  
1:0.2(容重))を用いたシリカゲル上のTLCによ

り確認した。

7.6 15-(P)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>,  
-イソプロピルニステル(7)の調製

無色化合物(17)を実施例2に記載の方法と同様の方法  
でエステル化した。無色物は、溶媒として酢酸エチル  
を用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーに  
より精製し、得られたC<sub>14</sub>エピマーアルコールの混合物  
を分離した。

無色化合物(7)は無色油状物として得られた(収率46  
%)。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.4 (2H m)
3.8 (1H s)	5.6 (2H m)
4.15 (2H s)	7.2 (5H s)
4.95 (1H s)	

実施例 8

16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,19,20-テ  
トラノルPGF<sub>2</sub>, -イソプロピルニステル(8)の調製

工程7-2を変更して実施例7記載の方法に従い、工  
程7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ  
-3-(4-(メトキシ)フェニル)-プロピルホスホ  
ネートを反応させ、溶媒として酢酸エチル：トルエン  
(1:1)を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフ  
ィーにより精製した。無色の油状物を得た(収率57%)。

無色化合物16-(4-(メトキシ)フェニル)-17,18,

19,20-テトラノルPGF<sub>2</sub>, -イソプロピルニステル(8)は  
油状物として得られ、溶媒として酢酸エチルを用いた  
シリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製し  
た(収率46%)。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
2.8 (2H s)	5.4 (2H m)
3.75 (3H s)	5.6 (2H m)
3.9 (1H s)	6.8 (2H d)
4.15 (1H s)	7.2 (2H s)
4.3 (1H s)	

実施例 9

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル  
PGF<sub>2</sub>, -イソプロピルニステル(9)の調製

わずかに変更を加えた実施例7の方法に従い、THF  
160ml中メノン(13) 5g(0.018モル)を氷浴下  
10%Pd/C 2.03gを用いて還元した。反応終了後(溶媒  
として酢酸エチル：トルエン(1:1))を用いたシリカ  
ゲル上のTLCにより調製)、混合物をセラライトで濾過した。  
濾液を真空中に濃縮し、油状物を得た(収率80%)。

C<sub>14</sub>エピマーアルコール混合物を含む無色化合物  
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル  
PGF<sub>2</sub>, -イソプロピルニステルは、溶媒として水中40  
%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(v/v)を用いた薄層展開クロマトグラフィーに  
より分離した。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
3.8 (1H s)	5.4 (2H m)
3.9 (1H s)	7.2 (5H s)
4.15 (1H s)	

実施例 10

18-フェニル-19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>, -イソプロピルニ  
ステル(10)の調製

工程7-2を変更して実施例7の方法に従い行った。  
7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキ  
ソ-5-フェニルペンチルホスホネートと反応させて、  
結晶物質のトランスエノンラクトンを得た(収率67%)。

無色化合物18-フェニル-19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>, -イソ  
プロピルニステル(10)は、溶媒として酢酸エチルを  
用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーによ  
り精製し、無色油状物を得た(収率41%)。

1.2 (6H s)	5.0 (1H s)
3.95 (1H s)	5.4 (2H m)
4.10 (1H s)	5.6 (2H m)
4.20 (1H s)	7.2 (5H s)

実施例 11

19-フェニル-20-トリノルPGF<sub>2</sub>, -イソプロピルニステ  
ル(20)の調製

工程(7-2)を変更して実施例7記載の方法を用い  
た。

工程7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ-6-フェニル-ヘキシルホスホネと反応させ、無色の油状物としてトランスエノシラクトンを得た(収率56%)。

最終生成物18-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>、-15-プロビオネート(20)は無色の油状物であり、これは香料として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(収率30%)。

NMRスペクトル(CDCCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H s)
2.6 (2H t)	5.4 (2H s)
3.9 (1H s)	5.5 (2H t)
4.1 (1H s)	7.2 (6H s)
4.2 (1H s)	

眼圧低下作用および副作用に関する検討

眼圧(10F)は特定の種の目に合わせて特に調整した呼吸圧計(Digilab Modular One<sup>TM</sup>, Bio Red製)を用いて動物により測定した。各10F測定の前にはオキシブプロカイン1-2滴を用いて角膜を麻酔した。健康体のボランティアによって眼圧測定装置によるかまたは超音波眼圧計(Reeler pulsair)を用いて10Fを測定した。正常眼圧測定には、スリントラップ調節鏡上に設置した呼吸圧計(Digilab)またはGoldmannの正常眼圧計を用いた。角膜はオキシブプロカインを用いて麻酔した後に各々眼圧測定を行った。Pulsair眼圧測定計を用いる測定の際には局所麻酔は行わなかった。

前には局所麻酔は行わなかった。

試験物質適用後の目の不快感をスコアにより測定した。試験動物の局所適用後のスコアの推移を観察し、目の不快感を0-3の点数で評価した。その際、0は如何なる不快感も全く無いことを示し、3は完全な赤目の状態として現われる最大刺激を示すものとした。

試験物質の局所適用の後の結膜の充血をウサギにより評価した。目の上直筋の挿入部の結膜を、一定間隔をおいて観察または写真撮影し、後に、盲検法により充血の程度をカラー写真から評価した。結膜の充血は0-4の点数で評価した。その際、0は全く充血のない状態、そして4は結膜の毛細血管を伴った顕著な充血を示すものとした。

眼圧に対する作用の測定には主にサル(カニダイザル)を用いた。その理由は、サルの眼はヒトの眼に極めて似ており、そのため一般的に、眼圧の作用をヒトの眼の場合に参考と当てはめることができるためである。しかしながら、モデルとしてサルの眼を用いる場合の不都合な点は、この種の結膜は着色されており、結膜の充血を評価することが、また、サルの眼は比較的刺激に対して感受性が低い点である。従って、プロスタグランジンに対して極めて感受性の高いネコの眼を用いて眼圧測定評価を行い、充血反応等の傾向が顕著なウサギの眼を用いて結膜および角膜上の充血を評価した。

眼よりプロスタグランジン受容体のオメガ鎖の特性に

より、プロスタグランジンに眼の刺激(不快感)に関する、新しい、そして予想外の効果が導入したことは明白である。特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>、-15およびその類縁体はサルにおいて10Fの低下作用の持続を伴った眼の刺激の完全な消失を示した点で特徴的なものであった。17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>、類縁体は極めて高い耐毒性を有したが、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>、-15はPGF<sub>2</sub>、-15または15-プロビオネート-PGF<sub>2</sub>、-15より低い程度ではあったものの顕著な眼の不快感を誘発した(表II)。しかしながら、フェニル環の水素原子を電子供与性を有するメトキシ基で置換することにより、分子の眼の刺激作用を事実上無くすることができた(表III)。さらにまた、表IIより、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>、15、19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>、-15ならびに17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>、-15および13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA<sub>2</sub>、-15のネコの眼の刺激作用は全く無いかあるいは極めて小さかった。これは、本発明はPGF<sub>2</sub>、の16-、および17-テトラ-およびトリノル類縁体に対してのみならず、オメガ鎖が短縮され環が置換されたPGF<sub>2</sub>、類縁体のある範囲(例えば16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>、-15から19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>、-15)に対しても、そして更に重要なことは、同様に短縮されたPGE<sub>2</sub>およびPGA<sub>2</sub>のようなプロスタグランジン同族

物質に属する別のものに対しても有効であることを示している(表II)。即ち、オメガ鎖を短縮し、環内の置換基を環構造で置換することにより、結膜と角膜への刺激作用がなくなるという、完全に新しい、予想しなかった有利な性質が突然のプロスタグランジンに導入されるのである。ある程度の新規作用を示す16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>、-15の場合は、環構造内の水素原子を例えばメトキシ基で置換することにより、刺激作用を低下ないし消失させることができる。

眼の不快感の消失に加えて、オメガ鎖短縮類縁体は、それらの相対光感受性が、ウサギの眼の試験で示されたとおり、かなり低いものである点において、突然のプロスタグランジンよりも有利である性質を示した(表II)。特に、15-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>、-15、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-16,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>、-15および13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA<sub>2</sub>、-15はこの点において有利であった。また、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>、-15および19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>、-15の新規充血抑制性は殆ど無かった(表II)。

オメガ鎖短縮および環置換プロスタグランジン類縁体の眼圧低下作用を表IIに示した。特に16-フェニル-テトラノルおよび17-フェニル-トリノルプロスタグランジン類縁体が動物の眼の10Fを容易に低下させることが認められる(表II)。2つの一連の試験を除いて全ての試験で、

カニタイザルを用いた。該劑を全く用せず、該劑／  
該膜上の完全の浸透も認めない。7-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>1</sub>-誘導体が、血管収縮のIOPを有意に低下させたことは特に興味深い。さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>1</sub>-1E、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>1</sub>-1Eおよび19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>1</sub>-1Eがともに眼圧を低下させること、即ち、オメガ鎖の酸化と酸素の置換による置換は、眼圧に対する作用の点においては、分子を不飽和化させないことも観察されている。

さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>1</sub>-1Eの環状構造上の水素原子をメトキシ基で置換することにより、眼圧降下作用は殆ど維持したまま該の眼圧作用の大部分を取り除くことができることも観察されている。即ち、オメガ鎖が酸化され、置換されたプロスタグランジン類縁体は動物のIOPを効果的に低下させる。さらにまた、該剤においては、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>1</sub>-1Eが、ネコで観察されたとおり、効果的に眼圧を低下させることも観察されている。即ち、オメガ鎖の17位をヘテロ原子、この場合は酸素で置換しても、IOPに対する作用の面では分子を不飽和化させないものである。

殆どの17-フェニル-18,19,20-トリノル-プロスタグランジン類縁体は、測定結果においても、ネコに対する眼圧降下作用が小さいことも注目される。該剤は示

された化合物の用量は、例えば例1の用量より低いことがわかる。該剤の用量は同じ装置の試験プロスタグランジンの用量とはより比較しなければならない。同様のことが逆の場合にも言える。用量を増大させるにつれて副作用も増大することは明白である。しかしながら、該剤で用いられたプロスタグランジン類縁体の用量はヒトポランタイプで施用された用量と相対的に同じであり（表1）、副作用は事実上無い。

オメガ鎖酸化性プロスタグランジン類縁体の幾つか、特に、17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>1</sub>-1E、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>1</sub>-1E、15-(9)-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>1</sub>-1E、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>1</sub>-1Eおよび18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>1</sub>-1Eの除菌入ポランタイプの錠剤に対する作用を該剤に類す。全化合物とも眼圧を有意に低下させている。この点においては、化合物の何れも、有害な副作用（目の不快感）を招かず、そして、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>1</sub>-1Eおよび15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>1</sub>-1Eのヒトにおける結膜／熱痛充血の誘発性が極めて小さかったことは、特に重要である。即ち、オメガ鎖が酸化され、置換されたプロスタグランジン類縁体の幾つか、これらの化合物が充血や不快感のような顕著な眼への副作用を誘発することなくIOPを

低下させるという点である。

以上のように本発明は、眼への副作用が小さく眼圧降下作用が維持されているという独特の性質を示す1群の化合物である。上記したとおり、分子の重要な特徴はオメガ鎖の置換である。さらに、ある分子では環状構造および／またはオメガ鎖の置換基を導入しても、なお、ある程度の眼への副作用が認められる場合がある。ヘテロ原子もまた環状構造オメガ鎖に導入してよい。現在の時点では、特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>1</sub>誘導体が眼内圧の低下のために非常に期待されている。該剤は眼により、PGE<sub>2</sub>およびPGE<sub>1</sub>またはそのエステル誘導体のIOPを低下させることが知られている（Saito等（1989）を参照）。PGE<sub>2</sub>の臨床試験も行われており、ヒトにおけるIOPの低下作用が認められている（FlachおよびEliasson（1983））。即ち、血管収縮のIOPを低下させるPGF<sub>1</sub>およびそのエステルの類似性は理論的である。オメガ鎖が置換されたその他のプロスタグランジンがオメガ鎖が置換されたPGF<sub>1</sub>と本質的に同じ性質、即ち、副作用の無いIOPの低下作用を示すと推定することが最も合理的である。

表 1

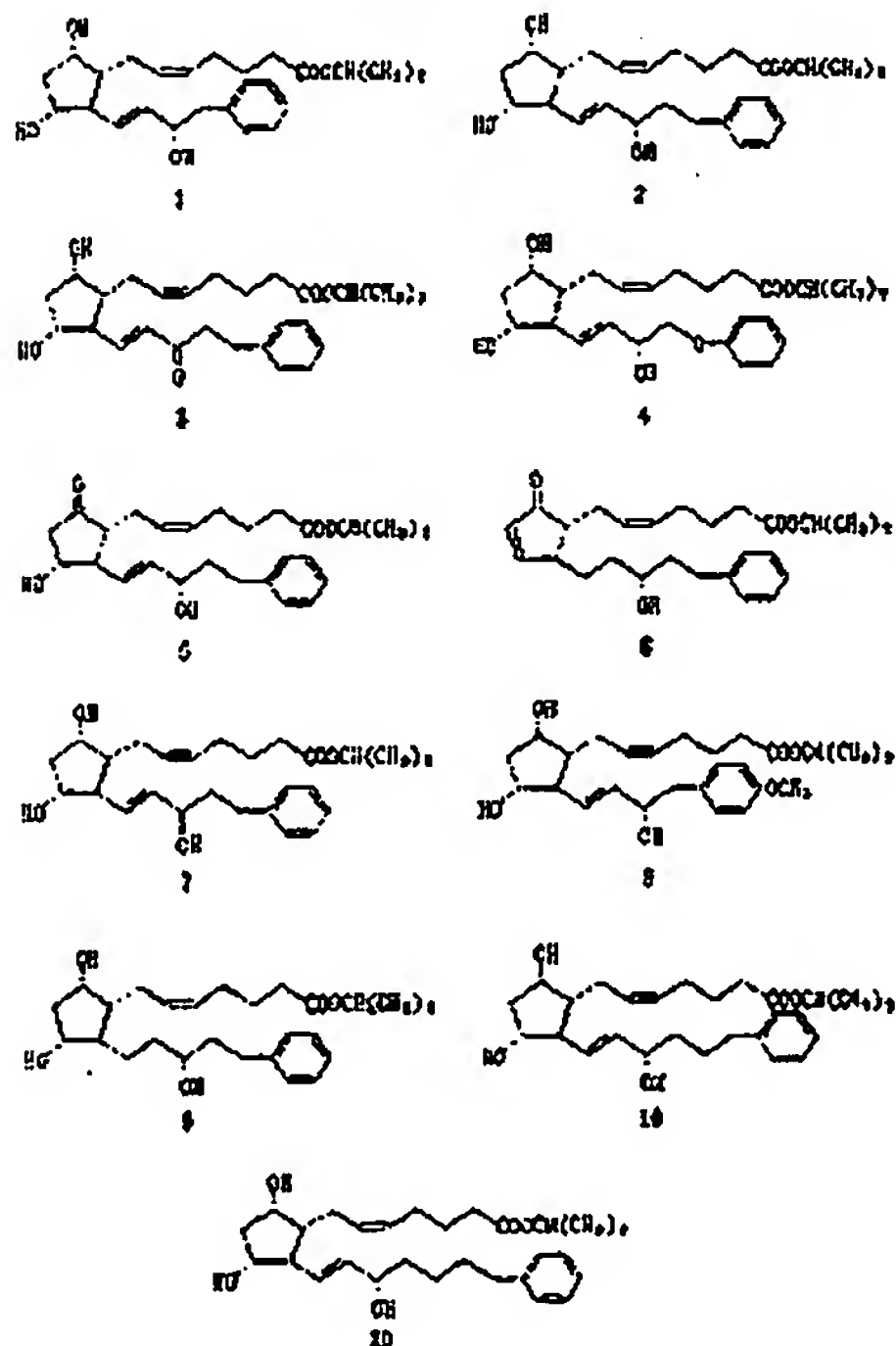
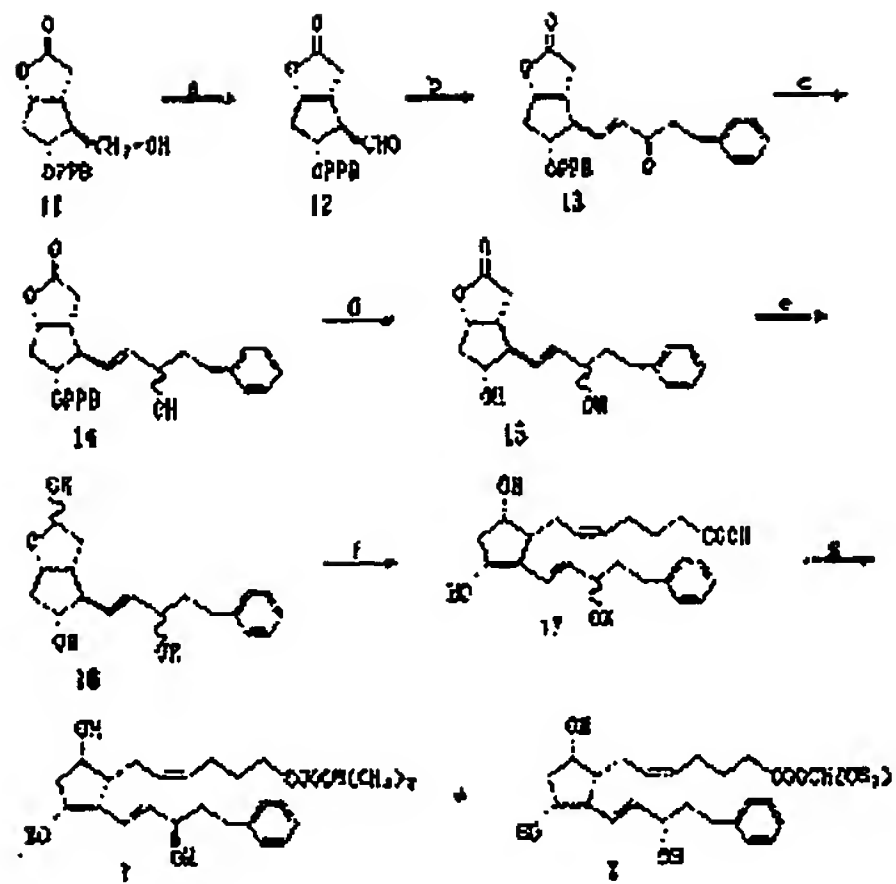


表 III



- 試薬: a) DCC/DMSO/DNE  
 b)  $\text{NaH}$ /ジノナル-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネート/DNE  
 c)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / $\text{NaBH}_4$ / $\text{CH}_3\text{OH}$  /  $-78^\circ\text{C}$   
 d)  $\text{ZnCO}_3$ / $\text{CS}_2\text{OH}$   
 e) Dibal /  $-78^\circ\text{C}$   
 f)  $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3$  / (4-カルボキシブチル)-トリフェニルホスホニウムブロミド/DMSO  
 g) DBU/ipr / アセトン

表 IV

インプロビルエステルとして適用した天然プロスタグランジン(PGF<sub>2α</sub>およびPGE<sub>2</sub>)およびオメガ3脂肪酸類の適用後のウサギの尿における尿充血量

物質	用量 (μg)	充血量
PGF <sub>2α</sub> -イソプロビルエステル(-1E)	0.1	2.8±0.2
15-プロビオネート-PGE <sub>2</sub> -1E	0.3	2.7±0.3
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (1)	0.5	1.3±0.9
17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (2)	0.5	2.0±0.3
13-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (3)	0.5	0.7±0.3
15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (7)	0.5	2.0±0.0
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (9)	0.5	1.3±0.3
17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGE <sub>2</sub> -1E (5)	0.5	2.7±0.2
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGA <sub>1</sub> -1E (6)	0.5	0.3±0.3
18-フェニル-19,20-ジノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (10)	0.5	0.3±0.2
19-フェニル-20-ノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (20)	0.5	0.2±0.2
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E (4)	0.5	2.3±0.3

ウサギの尿には天然プロスタグランジン(PGF<sub>2α</sub>)およびオメガ3脂肪酸類の適用後の尿に於て作用。特に記載しないうデータは尿中において得られたものである。括弧内の数字は表 I の式参照。  
 \* p<0.05で統計学的に有意とした。新薬は尿中適用した。  
 \*\* 本表の尿のデータ

表 V

ウサギの尿のデータ

物質	用量 (μg)	尿中の濃度 (μg/g)				
		0	1-2	3-4	5	6
PGF <sub>2α</sub> -イソプロビルエステル(1E)	1.5	11.4±0.7	8.3±0.5	8.0±0.6	0.3±0.3	*
16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	3.2	11.4±0.7	10.7±0.4	10.4±0.4	10.6±0.9	*
17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(1)	12.7±1.1	11.8±1.1	9.1±0.8	8.4±0.7	*
17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGE <sub>2</sub> -1E	(2)	12.8±0.5	14.0±0.2	13.0±0.8	11.7±0.5	*
17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGA <sub>1</sub> -1E	(3)	12.8±0.6	11.8±0.5	8.6±0.3	9.5±0.7	*
17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF <sub>2α</sub> -1E	(4)	13.4±0.6	11.7±0.6	12.4±0.2	11.9±0.7	*

**超常人がランゲニアアにおける種々のメカニクス研鑽後・得た成果、～E社社の研究員下作用。她其の事は西内氏。**

物	反	月量 (kg)	n	ε <sub>90</sub> 度	受圧後の時間 (時)			
					0 (min)	4 (min)	8 (min)	8 (min)
17-フエニル-19,20-トリノル-		1	4	実測値	11.0±1.7	11.0±0.9	10.1±0.7	9.8±0.7
PO <sub>2</sub> , -イソプロピルエステル (1E)	(2)				*		*	*
15-(2)-17-フエニル-18,19,20-		10	3	実測値	12.7±1.7	13.0±0.7	13.5±1.2	12.5±0.7
トリノル-PO <sub>2</sub> , -1E	(7)					11.8±0.8	11.0±0.3	11.2±1.3
						*	*	*
15-デヒドロ-17-フエニル-		10	4	実測値	13.2±1.4	12.7±0.9	13.8±1.0	15.1±1.3
18,19,20-トリノル-PO <sub>2</sub> , -1E	(3)				17.7±0.6	14.8±0.2	13.6±0.7	--
						*	*	
13,14-ジヒドロ-17-フエニル-		1	4	実測値	17.5±0.7	16.4±0.5	16.3±1.0	--
18,19,20-トリノル-PO <sub>2</sub> , -1E	(9)				14.7±0.5	13.3±1.1	12.2±0.4	12.5±0.9
							*	
18-フエニル-19,20-ジノル-		5	3	実測値	13.5±0.6	14.2±1.2	15.2±1.0	15.1±0.7
PO <sub>2</sub> , -1E	(10)				14.4±1.0	12.2±0.1	12.4±1.2	11.9±0.7
							*	*
					15.2±0.1	13.7±1.2	14.4±0.2	13.2±0.2

[illegible][illegible]



【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成8年(1996)6月25日

【公表番号】特表平3-501025

【公表日】平成3年(1991)3月7日

【年道号数】

【出願番号】特願平1-509228

【国際特許分類第6版】

A61K 31/557 ABL 9454-4C

ABV

手 続 補 正 書

平成7年9月20日

特許庁長官 清 川 浩 二 殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第509228号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 スウェーデン国エス-111 07 ストックホルム(書面なし)

名 称 ファーマシア・アクチエボラグ

3. 代理人

住 所 東京都千代田区麹町一丁目10番地(麹町三井ビル)

電話 (3264) 2022

氏 名 (印) 高 木 千 雄

(外2名)

4. 補正命令の日付 (自署)

5. 補正の概要

明細書および請求の範囲

6. 補正の内容

I. 請求の範囲を下記のとおり補正します。

II. 明細書も次のとおり補正します。

1) 第1頁第9行の「製造に関する。」の後に「さらに詳しくいえば、本発明は特に1,4-ジヒドロ-1,7-フェニル-18,19,20-トリノル-PGP<sub>2</sub>-イソプロピルエステルおよびそれを含む組成物または薬性元正成分のための眼科用組成物に関する。」を加入します。

2) 以下の箇所において各々のとおり補正します。

頁	行	補正前	補正後
10	22	実施例1	参考例1
11	21	実施例2	参考例2
12	15	実施例3	参考例3
13	10	実施例4	参考例4
	14~15	実施例2	参考例2
	下から8	実施例5	参考例5
14	2	実施例2	参考例2
	11	実施例5	参考例6
	13	実施例2	参考例2
	下から4	実施例7	参考例7
18	4	実施例2	参考例2
	15	実施例8	参考例8
	19	実施例7	参考例7
19	12	実施例9	実施例1
	15	実施例7	参考例7
20	6	実施例10	参考例10
	9	実施例7	参考例7
	下から5	実施例11	参考例11
	下から2	実施例7	参考例7



3) 第11頁下から7～8行を次のとおり修正します。

「3.8 (18 a)                      3.3-5.7 (48 a)  
4.1 (18 b)                      7.1-7.3 (58 a)」

- 4) 第12頁第11行の「1.3 (6a)」を「1.2 (6a)」と修正します。
- 5) 第13頁第9行の「7.15-7.35」を「7.1-7.3」と修正します。
- 6) 同頁第15行の「行なった。」の後に「相当成分は溶媒として酢酸エチル：アセトン（2：1）を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。」を加入します。
- 7) 第14頁17行の「クロマトグラフィーに付した。」の後に「精製化合物(6)は液状の物質であった（収率48%）。」を加入します。
- 8) 同頁第20行の「4.35」を「4.2」と修正します。
- 9) 第15頁第7行の「酸を」を「酸0.49g (0.065モル) を」と修正します。
- 10) 同頁第14行の「(0.048)」を「(0.048モル)」と修正します。
- 11) 同頁第1行の「4-フェニル」を「5-フェニル」と修正します。
- 12) 第16頁第1～2行の「ベンゾイルエキシ」を「ベンゾイルオキシ」と修正します。
- 13) 同頁第6～7行の「ハイドライド」を「ハイドライド 0.418g (0.012モル)」と修正します。
- 14) 同頁第12行の「4-フェニル」を「5-フェニル」と修正します。
- 15) 同頁第15行の「ケタノール」を「ラクトン」と修正します。
- 16) 同頁第17行の「混合物を……精製した。」を「混合物を遠心で溶気担持子で精製した。8時間後」と修正します。
- 17) 同頁第1行の「4-フェニル」を「5-フェニル」と修正します。
- 18) 第20頁第7行の「トリノル」を「ジノル」と修正します。

以 上

請求の範囲

- 1) 13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-PGP<sub>2</sub>-イソプロピルエステル。
- 2) 上記低分子量の13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル-PGP<sub>2</sub>-イソプロピルエステルを殺菌剤とする組成中に含有する母体または殺菌剤の局所治療のための原料用組成物。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**